

• 临床检验研究论著 •

低尿酸血症与糖脂代谢的相关性分析^{*}张蓓¹,何霞²,古丽尼扎·哈力阿克帕尔³,孙玉萍¹,余家会¹,姚华^{4△}

(1. 新疆医科大学基础医学院,新疆乌鲁木齐,830011;2. 塔城地区疾病预防控制中心,新疆塔城 834700;

3. 阿勒泰市医院检验科,新疆阿勒泰 836500;4. 新疆医科大学第一附属医院,新疆乌鲁木齐 830011)

摘要:目的 分析低尿酸血症与糖脂代谢相关性指标的关系。方法 将 1 241 例体检者按血尿酸值分为低尿酸组和正常组,然后按性别分为男性低尿酸组、正常组和女性低尿酸组、正常组,分别对其进行糖脂代谢相关指标的检测和比较。结果 低尿酸组与正常组进行比较,血糖、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。男性正常组、低尿酸组比较,血糖、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。女性正常组和低尿酸组比较,只有血糖和载脂蛋白 A 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 低尿酸血症与糖、脂代谢关系密切,尿酸异常可能是糖、脂代谢紊乱的原因或结果。

关键词:低尿酸血症; 糖代谢; 脂代谢**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.003**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)17-2277-03The relationship between hypouricemia and glucose and lipid metabolism^{*}Zhang Bei¹, He Xia², Gulinizha Hali'akepa'er³, Sun Yuping¹, Yu Jiahui¹, Yao Hua^{4△}

(1. College of Basic Medical Sciences, X疆 Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China;

2. the Tacheng Disease Prevention and Control Center, Tacheng, Xinjiang 8347000, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Altay City Hospital, Altay, Xinjiang 836500, China;

4. the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract:Objective To analysis the relationship between hypouricemia and glucose and lipid metabolism. **Methods** 1 241 individuals who took healthy examination in the hospital were enrolled in the study, and were divided into 2 groups which were hypouricemia group and normal group by uric acid concentration. Then the groups were divided by sex, we get hypouricemia and normal group of man, hypouricemia and normal group of women. The detection and comparison of glucose and lipid metabolism related indicators were performed to those groups. **Results** When hypouricemia group compared with normal group, the serum concentrations of low-density lipoprotein, apolipoprotein A, apolipoprotein B were statistically different($P < 0.05$). While compared with the normal group of men hypouricemia group blood sugar, high-density lipoprotein, low density lipoprotein, apolipoprotein were statistically different($P < 0.05$). In the comparison of hypouricemia group of man with normal group of man, the serum concentrations of glucose, high density lipoprotein, low density lipoprotein, apolipoprotein A showed statistically difference($P < 0.05$), while in women only blood glucose and apolipoprotein A concentrations showed statistically difference($P < 0.05$). **Conclusion** Hypouricemia is closely related with glucose and lipid metabolism, uric acid is presumably the cause and outcome of glucose and lipid disorders.

Key words:hypouricemia; glucose metabolism; lipid metabolism

尿酸是机体嘌呤代谢的终末产物,主要由肾脏从尿液中排出。如果嘌呤代谢紊乱则会导致尿酸产生增加或减少,从而导致血尿酸浓度升高或降低,引起高尿酸血症或低尿酸血症。由于高尿酸血症可继发尿酸性痛风,引起肾脏功能的损害,因此临幊上较为重视。目前对低尿酸血症的报道较为少见,但尿酸作为一种还原物质还参与了机体的氧化还原反应,其浓度降低也会伴随着一系列机体的状态改变,本研究旨在对新疆医科大学第一附属医院健康体检人群中的低尿酸血症者与尿酸水平正常者(对照组)的糖脂代谢指标进行比较分析,以了解低尿酸血症与糖脂代谢的相关性,报道如下。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选取 2013 年 2~10 月于新疆医科大学第一附属医院体检中心进行健康体检的 1 241 例体检者,其中男性

540 例、女性 701 例,年龄 20~70 岁,平均(41±16.24)岁。

1.2 方法 上述人群于清晨空腹抽取静脉血 5 mL 于 EDTA 抗凝采血管中,及时分离血清后检测。检测项目包括肾功能、血尿酸、血糖、血脂系列等指标。使用美国贝克曼 Dxc800 全自动生化分析仪进行检测,本研究中低尿酸血症的诊断标准为血尿酸浓度小于 120 $\mu\text{mol/L}$ ^[1]。根据这一标准,将上述人群分为低尿酸组和正常组。**1.3 统计学处理** 所有数据采用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析;测得的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数的比较采用 *t* 检验;相关性采用 Pearson 相关分析;显著性检验水准为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**2 结 果****2.1 低尿酸血症组与正常组各生化指标水平的比较** 低尿酸

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160115);国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2012CB722403);新疆医科大学科研创新基金资助项目(XJC201110)。 作者简介:张蓓,女,讲师,主要从事环境、疾病、基因三者间相互作用及关系的研究。 △ 通讯作者,Email:957755052@qq.com。

血症组的血糖、载脂蛋白 B 水平高于正常组($P < 0.05$),而低密度脂蛋白和载脂蛋白 A 水平要低于正常组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 相同性别的低尿酸组与正常组人群各生化指标水平的比较 在男性中,正常组与低尿酸组比较,血糖、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A 的差异有统计学意义($P < 0.05$);

在女性中,两组间比较,只有血糖和载脂蛋白 A 的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血尿酸检测值与各生化指标的相关性分析 血尿酸检测值与载脂蛋白 A、尿素氮、总胆固醇、肌酐、低密度脂蛋白和三酰甘油呈正相关,而与血糖和高密度脂蛋白呈负相关。与载脂蛋白 B 无相关性,见表 3。

表 1 低尿酸组与正常组各生化指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	血糖(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	血尿素氮(mmol/L)
正常组	810	285.17 \pm 46.19	5.08 \pm 1.11	1.48 \pm 1.26	4.79 \pm 0.96	4.83 \pm 1.23
低尿酸组	431	93.73 \pm 25.94	5.84 \pm 4.63	1.39 \pm 2.14	4.352 \pm 1.05	4.52 \pm 1.28
t		38.65	-2.87	0.58	4.20	2.44
P		0.00	0.00	0.24	0.80	1.10

续表 1 低尿酸组与正常组各生化指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肌酐(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	载脂蛋白 A(g/L)	载脂蛋白 B(g/L)
正常组	810	68.67 \pm 15.51	1.42 \pm 0.37	3.03 \pm 0.80	1.37 \pm 0.26	1.02 \pm 0.27
低尿酸组	431	59.25 \pm 13.55	1.39 \pm 0.61	2.24 \pm 0.88	1.07 \pm 0.43	2.08 \pm 15.53
t		5.67	0.46	8.16	3.33	-0.24
P		0.44	0.07	0.02	0.01	0.03

表 2 同性别低尿酸血症组与正常组生化指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

性别	组别	n	血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	血糖(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	血尿素氮(mmol/L)
男性	正常组	383	334.55 \pm 48.09	5.25 \pm 1.46	1.85 \pm 1.57	4.96 \pm 0.98	5.18 \pm 1.24
	低尿酸组	157	87.54 \pm 32.38	5.74 \pm 2.09*	1.75 \pm 2.07	4.21 \pm 1.07	4.91 \pm 1.39
女性	正常组	427	235.80 \pm 44.29	4.91 \pm 0.76	1.12 \pm 0.94	4.62 \pm 0.94	4.48 \pm 1.22
	低尿酸组	274	84.68 \pm 22.49	5.95 \pm 7.16*	1.03 \pm 2.20	4.49 \pm 1.03	4.13 \pm 1.16

续表 2 同性别低尿酸血症组与正常组生化指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

性别	组别	n	肌酐(mmol/L)	高密度脂蛋白(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	载脂蛋白 A(g/L)	载脂蛋白 B(g/L)
男性	正常组	383	78.67 \pm 16.07	1.28 \pm 0.36	3.18 \pm 0.81	1.36 \pm 0.19	1.05 \pm 0.27
	低尿酸组	157	67.49 \pm 14.19	1.24 \pm 0.58*	2.03 \pm 0.97*	1.07 \pm 0.41*	3.23 \pm 15.33
女性	正常组	427	58.67 \pm 14.95	1.54 \pm 0.36	2.88 \pm 0.79	1.39 \pm 0.32	0.98 \pm 0.25
	低尿酸组	274	51.02 \pm 12.91	1.54 \pm 0.65	2.45 \pm 0.78	1.09 \pm 0.44*	0.94 \pm 0.41

*: $P < 0.05$, 与同性别的正常组比较。

表 3 尿酸与各生化指标的相关性分析

统计值	载脂蛋白 A	载脂蛋白 B	血尿素氮	总胆固醇	肌酐	血糖	高密度脂蛋白	低密度脂蛋白	三酰甘油
r	0.35	-0.07	0.26	0.26	0.53	-0.06	-0.13	0.42	0.19
P	0.00	0.24	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00

3 讨 论

20世纪80年代以来,人们逐渐认识到尿酸是一种很重要的内源性抗氧化剂。大量体内外实验表明,尿酸的抗氧化功效至少与维生素C、维生素E、甲硫氨酸、谷胱甘肽等抗氧化剂相等^[2]。由于代谢紊乱、尿酸生成不足,或肾小管对尿酸的转运异常,尿酸排出异常增多而导致低尿酸血症。国外发生低尿酸血症的比例已相当高,据不完全统计,在美国住院患者为

0.97%,门诊患者为0.72%;在日本住院患者为0.85%,门诊患者为0.4%^[3]。我国还未见有低尿酸血症发生率的统计分析报道。本研究对低尿酸血症与糖、脂代谢指标间的关系进行了研究,发现血尿酸与血糖之间关系密切,推测其原因可能是血糖升高时机体存在氧化应激反应。血糖与血尿酸水平呈负相关,可能是由于氧化应激使得NO产生过多,NO可以抑制内皮黄嘌呤氧化酶的活性从而直接导致尿酸浓度的降低^[4]。

血尿酸浓度降低时,机体对运动时产生的大量氧自由基的清除能力下降,其毒性会引起肾功能减退,导致高密度脂蛋白的大量排出,载脂蛋白 A 降低,低密度脂蛋白大量堆积,使载脂蛋白 B 代谢受阻,结果载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B 的比例下降^[5],从而易造成动脉粥样硬化。而尿酸浓度降低时其抗氧化能力降低,使得氧自由基增加从而导致低密度脂蛋白的氧化作用增强。低密度脂蛋白被氧化修饰为氧化低密度脂蛋白,它可通过促进泡沫细胞的形成、介导内皮细胞损伤和促进血管内皮炎性反应等多种生物学作用,也会加速动脉粥样硬化的发生、发展。本研究分性别进行研究时发现,在低尿酸组与正常组进行比较时,女性的高密度脂蛋白与低密度脂蛋白变化不如男性明显,可能是由于女性内分泌变化及饮食习惯与男性不同所致^[6]。

本研究中,各生化指标的相关性分析显示尿酸水平与脂代谢指标中的三酰甘油呈正相关,而与高密度脂蛋白呈负相关。尿酸与脂代谢之间的关系可能为:(1)尿酸增高会降低三酰甘油分解代谢所需要的酶的活性,使三酰甘油的分解降低,最终导致三酰甘油水平增高;(2)三酰甘油降解会生成游离脂肪酸,脂肪酸酯化过程中需要消耗三磷酸腺苷(ATP),而血三酰甘油水平升高造成游离脂肪酸生成增多,会加速 ATP 的消耗,生成过多尿酸^[7]。本研究中,血尿酸与血糖水平呈负相关,这与以往高尿酸血症时糖尿病的发病率要高于正常尿酸组的报道不一致^[8]。是否可以由此推测,尿酸值异常都会导致血糖的增高?是否可以将尿酸值异常作为预测糖尿病发生的一个危险因素?要解决这些问题还有待进一步研究。

高尿酸血症与高血压、高脂血症、糖尿病等其他代谢性疾病有密切关系。低尿酸血症多是在常规血清尿酸检查时发现。血尿酸是抗利尿激素分泌异常综合征诊断的有用指标,也是 2

(上接第 2274 页)

发生 IR 后,其对抗肿瘤药物顺铂的敏感性明显降低,细胞增殖活性增加,凋亡受到抑制,表明肝癌 HepG2 细胞发生 IR 可增强其对化疗药物的耐受性。

有研究证实内质网应激伴侣蛋白 GRP78 具有维持肿瘤内(微)环境稳定,增强肿瘤细胞存活率、侵袭性、转移性,逃避免疫监视、降低细胞毒 T 细胞杀伤力,抵抗抗肿瘤药物诱导的细胞凋亡等效应,导致肿瘤的发生、发展和对广谱治疗抵抗性的形成^[10]。本研究发现 IR 肝癌细胞内质网应激伴侣蛋白 GRP78 表达上调,这表明 IR 的 HepG2 细胞可通过上调 GRP78 蛋白表达来增强其对化疗药物的耐受性。

综上所述,肝癌 HepG2 细胞产生 IR 并上调 GRP78 蛋白的表达,产生对化疗药物的耐受性。本研究提示 IR 可能是肝癌化学治疗疗效和预后较差的原因之一,改善肝癌细胞 IR 状态,降低内质网应激伴侣蛋白 GRP78 表达,有可能提高肝癌细胞对抗肿瘤药物的敏感性,提高临床肝癌化疗的有效性。

参考文献

- Wilcox G. Insulin and insulin resistance[J]. Clin Biochem Rev, 2005, 26(2): 19-39.
- Yoshikawa T, Noguchi Y, Doi C, et al. Insulin resistance in patients with cancer: relationships with tumor site, tumor stage, body-weight loss, acute-phase response, and energy expenditure [J]. Nutrition, 2001, 17(7/8): 590-593.

型糖尿病早期肾病的预测指标^[9]。因此,笔者推测尿酸值异常与机体的一系列临床症状有关,它可能是原因也可能是结果,需要引起临床工作者的重视。

参考文献

- Takagi S, Omae R, Makanga JO, et al. Simple and rapid detection method for the mutations in SLC22A12 that cause hypouricemia by allele-specific real-time polymerase chain reaction [J]. Clin Chim Acta, 2013, 415(1): 330-333.
- 方允中, 郑荣梁. 自由基生物学的理论与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2002: 135-137.
- 久留一郎, 坪井麻理子, 重政千秋. 遗传性肾性低尿酸血症 [J]. 日本临床, 1996, 54(12): 155-160.
- 辛俊. 高血压患者血尿酸与脑梗死的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(17): 2132-2133.
- 邵继红, 沈霞, 李东野. 高尿酸血症与代谢综合征相关关系的研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(2): 180-183.
- 姚依群, 尹秋生, 周书明, 等. 老年高尿酸血症患者的相关因素分析 [J]. 中华保健医学杂志, 2011, 13(2): 152-153.
- Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout [J]. Rheumatology, 2010, 49(7): 1229-1238.
- 焦喆, 高菡璐, 李航, 等. 糖尿病前期受高尿酸血症影响的相关因素分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(7): 725-727.
- 林一民, 吴立翔, 李莲群, 等. 低尿酸血症临床病因分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(12): 1077-1078.

(收稿日期: 2014-04-16)

- Keku TO, Lund PK, Galanko J, et al. Insulin resistance, apoptosis, and colorectal adenoma risk [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(9): 2076-2081.
- Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer [J]. Cancer, 2006, 106(11): 2376-2381.
- Turati F, Talamini R, Pelucchi C, et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk [J]. Cancer, 2013, 108(1): 222-228.
- Donadon V, Balbi M, Pereiaccante A, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma [J]. Clin Med Endocrinol Diab, 2009, 2(1): 25-33.
- 李林静, 陈静, 程杰, 等. 胰岛素抵抗肝细胞多药耐药基因 1 的表达 [J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(11): 670-673.
- Boden G. Endoplasmic reticulum stress: another link between obesity and insulin resistance/inflammation [J]. Diabetes, 2009, 58(3): 518-519.
- Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences [J]. J Hepatol, 2007, 47(1): 142-156.
- Wang G, Yang ZQ, Zhang K. Endoplasmic reticulum stress response in cancer: molecular mechanism and therapeutic potential [J]. Am J Transl Res, 2010, 2(1): 65-74.

(收稿日期: 2014-03-13)